Translation

PCT/JP2004/008248

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P-442WO-0604	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/JP2004/008248	International filing date (*day/month/year*) 07 June 2004 (07.06.2004)	Priority date (*day/month/year*) 05 June 2003 (05.06.2003)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 45/00, 31/4439, G01N 33/15, A61K 38/18, A61P 19/08, G01N 33/50		
Applicant NIPPON SHINYAKU CO., LTD.		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:

   a. ☐ *(sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of _____ sheets, as follows:

      ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).

      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.

   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the report
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
04 January 2005 (04.01.2005)	11 April 2005 (11.04.2005)
Name and mailing address of the IPEA/JP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/JP2004/008248

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This report is based on translations from the original language into the following language _____, which is language of a translation furnished for the purpose of:

☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))

☐ publication of the international application (under Rule 12.4)

☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the **elements** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

☒ The international application as originally filed/furnished

☐ the description:

pages _____, as originally filed/furnished

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ the claims:

pages _____, as originally filed/furnished

pages* _____, as amended (together with any statement) under Article 19

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ the drawings:

pages _____, as originally filed/furnished

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/figs _____

☐ the sequence listing *(specify)*: _____

☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*: _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/figs _____

☐ the sequence listing *(specify)*: _____

☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*: _____

* *If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."*

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/JP2004/008248

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claim No. 3

because:

☐ the said international application, or the said claim No. _____ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claim No. 3.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form
- ☐ has not been furnished
- ☐ does not comply with the standard

the computer readable form
- ☐ has not been furnished
- ☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ see Supplemental Box for further details.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/JP2004/008248

Box No. V **Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1, 2, 4	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1, 2, 4	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1, 2, 4	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

Document 1: JP 2002-541253 A
& WO 2000/61576 A1
& EP 1169317 A1
& US 6465493 B1

Document 2: WO 2002/22871 A2
& JP 2004-508835 A
& EP 1347992 A2
& US 6630304 B1

Document 3: Kunio TAKAOKA, Tominaga SHIMIZU, "BMP ni yoru Hone Saisei to Kotsu Soshosho," Igaku no Ayumi, 2001, Vol. 198, p. 625-629

Document 4: SPINELLA-JAEGLE, S. et al., Opposite effects of bone morphogenetic protein-2 and transforming growth factor-β1 on osteoblast differentiation, Bone, 2001, Vol. 29, No. 4, p. 323-330

Document 5: Shingo MAEDA, Kenji IMAMURA, Kohei MIYAZONO, "TGF-β/BMP Signal to Kotsuga Saibo Bunka," Experimental Medicine, 2002, Vol. 20, No. 17 (Zokan), p. 101-106

Document 6: INMAN, Gareth J. et al., SB-431542 is a potent and specific inhibitor of transforming growth factor-β superfamily type I activin receptor-like kinase (ALK) receptors ALK4, ALK5, and ALK7, Molecular Pharmacology, 2002, Vol. 62, No. 1, pages 65-74

None of the documents cited in the international search report describes or suggests the inventions of claims 1, 2, and 4, and therefore these inventions are novel and involve an inventive step.
[1] Document 1 describes an invention of a drug for the treatment of osteoporosis having as its active ingredient 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-pyridin-2-yl-1H-imidazol-2-yl) benzamide, which inhibits the signal transduction pathway of TGF-β. None of the documents describes or suggests the combined use of BMP with a compound that inhibits the signal transduction pathway of TGF-β such as 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-pyridin-2-yl-1H-imidazol-2-yl) benzamide, etc., the fact that this compound enhances the osteogenesis promoting action of BMP, and the screening of agents that enhance the promotion of osteogenesis using TGF-β inhibitory action and BMP inhibitory action as a marker.

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The invention of claim 1 encompasses agents that increase the promotion of osteogenesis having as their active ingredient all compounds that have the desirable property of "having a selective inhibitory effect on TGF-β." However, this examination finds that only a very small portion of the claimed compounds are fully disclosed in the sense of PCT Article 5 and supported by the Description in the sense of PCT Article 6.

In addition, in consideration of the level of technical knowledge at the time this application was filed, the term "compounds having a selective inhibitory effect on TGF-β" cannot specify the scope of compounds having such a property, and therefore the invention of claim 1 does not satisfy the requirement for clarity as defined in PCT Article 6.

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.
Continuation of Box V:

[2] Document 2 describes the invention of an agent for treating osteoporosis that contains BMP-2. Document 3, page 625, lower left column, states the following: "The promotion of healing of fractures and repair of wide-ranging bone loss using BMP is expected to become therapeutic means that will replace autologous bone transplantation. In addition, by expression of BMP and inhibition of signal transduction, it may be possible to apply the BMP to the treatment of osteoporosis by promoting bone formation throughout the body."

In addition, document 4 states that BMP-2 and TGF-β1 have opposite effects with respect to the differentiation and maturation of osteoblasts, that BMP-2 increases the expression of osteocalcin and ALP activity, which are osteoblast differentiation markers, but TGF-β1 does not have these effects, and that TGF-β1 inhibits the effects by BMP-2 and the mineralization of matrix. Document 4 also states that even when BMP-2 and TGF-β1 are used concurrently, the effects of increased osteocalcin expression and ALP activity by BMP-2 are inhibited by TGF-β1 regardless of whether they are administered in the order of BMT-2 followed by TGF-β1 or in the opposite order. Document 5, page 105, lower left column, lines 15 to 17 states the following: "It can be understood that BMP exercises positive control and TGF-β exercises negative control on intracartilaginous ossification."

Furthermore, document 6 states that SB-431542 (4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-pyridin-2-yl-1H-imidazol-2-yl) benzamide) inhibits the signal of TGF-β, but does not inhibit the signal of BMP.

However, documents 2-6 neither describe nor suggest the combined use of BMP with a compound that inhibits the signal transduction pathway of TGF-β such as 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-pyridin-2-yl-1H-imidazol-2-yl) benzamide, etc., the fact that this compound enhances the osteogenesis promoting action of BMP, and the screening of agents that enhance the promotion of osteogenesis using TGF-β inhibitory action and BMP inhibitory action as a marker. Moreover, the present invention has the following beneficial effect: compounds that exhibit almost no osteogenesis promoting effect by themselves but selectively inhibit TGF-β such as 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-pyridin-2-yl-1H-imidazol-2-yl) benzamide, etc., clearly enhance the osteogenesis promoting effects of BMP.

特　許　協　力　条　約

PCT

特許性に関する国際予備報告（特許協力条約第二章）

（法第１２条、法施行規則第56条）
〔ＰＣＴ３６条及びＰＣＴ規則70〕

出願人又は代理人の書類記号 Ｐ－４４２WO－０６０４	今後の手続きについては、様式ＰＣＴ／ＩＰＥＡ／４１６を参照すること。	
国際出願番号 ＰＣＴ／ＪＰ２００４／００８２４８	国際出願日 (日.月.年) ０７．０６．２００４	優先日 (日.月.年) ０５．０６．２００３
国際特許分類（ＩＰＣ） Int. Cl' A61K 45／00, A61K 38／18, A61K 31／4439, A61P 19／08, G01N 33／15, G01N 33／50		
出願人（氏名又は名称） 日本新薬株式会社		

１．この報告書は、ＰＣＴ３５条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。
法施行規則第57条（ＰＣＴ３６条）の規定に従い送付する。

２．この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 6 ページからなる。

３．この報告には次の附属物件も添付されている。

a ☐ 附属書類は全部で＿＿＿＿＿＿ページである。

☐ 補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面の用紙（ＰＣＴ規則70.16及び実施細則第６０７号参照）

☐ 第Ｉ欄４．及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙

b ☐ 電子媒体は全部で＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿（電子媒体の種類、数を示す）。
配列表に関する補充欄に示すように、コンピュータ読み取り可能な形式による配列表又は配列表に関連するテーブルを含む。（実施細則第８０２号参照）

４．この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

☒ 第Ｉ欄　国際予備審査報告の基礎
☐ 第Ⅱ欄　優先権
☒ 第Ⅲ欄　新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
☐ 第Ⅳ欄　発明の単一性の欠如
☒ 第Ⅴ欄　ＰＣＴ３５条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
☐ 第Ⅵ欄　ある種の引用文献
☐ 第Ⅶ欄　国際出願の不備
☒ 第Ⅷ欄　国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 ０４．０１．２００５	国際予備審査報告を作成した日 １１．０４．２００５	
名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＰＥＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員） 安藤　倫世	４Ｐ　３４３６
	電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９０	

様式ＰＣＴ／ＩＰＥＡ／４０９（表紙）（２００４年１月）

特許性に関する国際予備報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００４／００８２４８

第Ⅰ欄　報告の基礎

１．この国際予備審査報告は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎とした。

☐ この報告は、＿＿＿＿＿＿ 語による翻訳文を基礎とした。
それは、次の目的で提出された翻訳文の言語である。
☐ ＰＣＴ規則12.3及び23.1(b)にいう国際調査
☐ ＰＣＴ規則12.4にいう国際公開
☐ ＰＣＴ規則55.2又は55.3にいう国際予備審査

２．この報告は下記の出願書類を基礎とした。（法第６条（ＰＣＴ１４条）の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。）

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書
第 ＿＿＿＿＿＿ ページ、 出願時に提出されたもの
第 ＿＿＿＿＿＿ ページ*、 ＿＿＿＿＿＿ 付けで国際予備審査機関が受理したもの
第 ＿＿＿＿＿＿ ページ*、 ＿＿＿＿＿＿ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 請求の範囲
第 ＿＿＿＿＿＿ 項、 出願時に提出されたもの
第 ＿＿＿＿＿＿ 項*、 ＰＣＴ１９条の規定に基づき補正されたもの
第 ＿＿＿＿＿＿ 項*、 ＿＿＿＿＿＿ 付けで国際予備審査機関が受理したもの
第 ＿＿＿＿＿＿ 項*、 ＿＿＿＿＿＿ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 図面
第 ＿＿＿＿＿＿ ページ／図、 出願時に提出されたもの
第 ＿＿＿＿＿＿ ページ／図*、 ＿＿＿＿＿＿ 付けで国際予備審査機関が受理したもの
第 ＿＿＿＿＿＿ ページ／図*、 ＿＿＿＿＿＿ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 配列表又は関連するテーブル
配列表に関する補充欄を参照すること。

３．☐ 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書　第 ＿＿＿＿＿＿ ページ
☐ 請求の範囲　第 ＿＿＿＿＿＿ 項
☐ 図面　第 ＿＿＿＿＿＿ ページ／図
☐ 配列表（具体的に記載すること） ＿＿＿＿＿＿
☐ 配列表に関連するテーブル（具体的に記載すること） ＿＿＿＿＿＿

４．☐ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。（ＰＣＴ規則70.2(c)）

☐ 明細書　第 ＿＿＿＿＿＿ ページ
☐ 請求の範囲　第 ＿＿＿＿＿＿ 項
☐ 図面　第 ＿＿＿＿＿＿ ページ／図
☐ 配列表（具体的に記載すること） ＿＿＿＿＿＿
☐ 配列表に関連するテーブル（具体的に記載すること） ＿＿＿＿＿＿

＊ ４．に該当する場合、その用紙に "superseded" と記入されることがある。

特許性に関する国際予備報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００４／００８２４８

第Ⅲ欄　新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

１．次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 3

理由：

☐ この国際出願又は請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 3 について、国際調査報告が作成されていない。

☐ ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が、実施細則の附属書Ｃ（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を、次の点で満たしていない。

書面による配列表が
- ☐ 提出されていない。
- ☐ 所定の基準を満たしていない。

コンピュータ読み取り可能な形式による配列表が
- ☐ 提出されていない。
- ☐ 所定の基準を満たしていない。

☐ コンピュータ読み取り可能な形式によるヌクレオチド又はアミノ酸の配列表に関連するテーブルが、実施細則の附属書Ｃの２に定める技術的な要件を、次の点で満たしていない。

- ☐ 提出されていない。
- ☐ 所定の技術的な要件を満たしていない。

☐ 詳細については補充欄を参照すること。

特許性に関する国際予備報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００４／００８２４８

第Ⅴ欄　新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第１２条（ＰＣＴ３５条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

１．　見解

新規性（N）　請求の範囲　１，２，４　有
請求の範囲　　無

進歩性（ＩＳ）　請求の範囲　１，２，４　有
請求の範囲　　無

産業上の利用可能性（ＩＡ）　請求の範囲　１，２，４　有
請求の範囲　　無

２．　文献及び説明（ＰＣＴ規則70.7）

文献１：ＪＰ　２００２－５４１２５３　Ａ
＆　ＷＯ　２０００/６１５７６　Ａ１
＆　ＥＰ　１１６９３１７　Ａ１
＆　ＵＳ　６４６５４９３　Ｂ１

文献２：ＷＯ　２００２/２２８７１　Ａ２
＆　ＪＰ　２００４－５０８８３５　Ａ
＆　ＥＰ　１３４７９９２　Ａ２
＆　ＵＳ　６６３０３０４　Ｂ１

文献３：高岡邦夫　清水富永，ＢＭＰによる骨再生と骨粗鬆症，医学のあゆみ，2001，Vol.198，p.625-629

文献４：SPINELLA-JAEGLE, S. et al., Opposite effects of bone morphogenetic protein -2 and transforming growth factor-β1 on osteoblast differentiation, Bone, 2001, Vol.29, No.4, p.323-330

文献５：前田真吾、今村健志、宮園浩平，ＴＧＦ－β/ＢＭＰシグナルと骨芽細胞分化，　実験医学，2002，Vol.20，No.17（増刊），p.101-106

文献６：INMAN, Gareth J. et al., SB-431542 is a potent and specific inhibitor of transforming growth factor-β superfamily type I activin receptor-like kinase (ALK) receptors ALK4, ALK5, and ALK7, Molecular Pharmacology, 2002, Vol.62, No.1, p.65-74

請求の範囲１、２、４は国際調査報告に引用された上記いずれの文献にも、記載も示唆もされていないから新規性・進歩性を有する。
［1］文献１には、ＴＧＦ－βシグナル伝達経路阻害活性を有する４－（４－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－５－ピリジン－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）ベンズアミドを有効成分とする骨粗鬆症の治療剤の発明が記載されているが、４－（４－ベンゾ［１，３］ジオキソール－５－イル－５－ピリジン－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）ベンズアミド等のＴＧＦ－βシグナル伝達経路阻害活性を有する化合物をＢＭＰと併用すること、並びに該化合物がＢＭＰの有する骨形成促進作用を増強すること、及び、ＴＧＦ－β阻害作用及びＢＭＰ阻害作用を指標として骨形成促進増強剤をスクリーニングすることについては記載も示唆もされていない。

第Ⅷ欄　国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

請求の範囲１は、「ＴＧＦ－β選択的阻害作用を有する」という所望の特性を有するあらゆる化合物を有効成分として含有する骨形成促進増強剤を包含するものであるが、ＰＣＴ第５条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物の極一部に過ぎず、ＰＣＴ第６条の意味での明細書の開示による裏付けを欠くものと認められる。

また、「ＴＧＦ－β選択的阻害作用を有する化合物」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲１は、ＰＣＴ第６条における明確性の要件も欠いている。

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第　Ｖ　欄の続き

［２］文献２にはＢＭＰ－２を含有する骨粗鬆症治療剤の発明が記載されており、文献３の第625頁 左下欄には、「ＢＭＰを用いた骨折の治癒促進、広範囲骨欠損の修復などは、自家骨移植に変わる治療手段として期待されている。また、ＢＭＰの発現やシグナル伝達制御により、全身の骨形成を促進することによって骨粗鬆症の治療に応用できる可能性もある。」と記載されている。

また、文献４にはＢＭＰ－２とＴＧＦ－β１は骨芽細胞の分化と成熟に対して逆の作用を有しており、ＢＭＰ－２は骨芽細胞の分化マーカーであるＡＬＰの活性及びosteocalcinの発現を増大させるが、ＴＧＦ－β１は該作用を示さず、さらに、ＢＭＰ－２による該作用及びマトリックスの鉱質形成作用を阻害することが記載されており、ＢＭＰ－２とＴＧＦ－β１を同時に作用させても、ＢＭＰ－２、ＴＧＦ－β１の順、あるいは逆の順序で作用させても、ＴＧＦ－β１により、ＢＭＰ－２の、ＡＬＰの活性及びosteocalcinの発現の増大作用が抑制されることも記載されている。文献５の第105頁 左欄第１５行－第１７行には、「内軟骨性骨化にＢＭＰが正の、ＴＧＦ－βが負の制御を行っていることがうかがえる」と記載されている。

そして、文献６の全文には、ＳＢ－４３１５４２（４－（４－ベンゾ[１，３]ジオキソール－５－イル－５－ピリジン－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）ベンズアミド）がＴＧＦ－βのシグナルを阻害するが、ＢＭＰのシグナルは阻害しないことが記載されている。

しかしながら、文献２－６には、４－（４－ベンゾ[１，３]ジオキソール－５－イル－５－ピリジン－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）ベンズアミド等のＴＧＦ－βシグナル伝達経路阻害活性を有する化合物をＢＭＰと併用すること、並びに該化合物がＢＭＰの有する骨形成促進作用を増強すること、及び、ＴＧＦ－β阻害作用及びＢＭＰ阻害作用を指標として骨形成促進増強剤をスクリーニングすることについては記載も示唆もされておらず、一方本願は、単独での骨形成促進作用がほとんど見られない、４－（４－ベンゾ[１，３]ジオキソール－５－イル－５－ピリジン－２－イル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）ベンズアミド等のＴＧＦ－β選択的阻害作用を有する化合物が、ＢＭＰによる骨形成促進作用を著しく増強するという有利な効果を有する。